

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**Ensayo clínico aleatorizado comparando una nueva
membrana de colágeno reabsorbible no ‘cross-linked’ para
regeneración ósea guiada de en dehiscencias en implantes.**

Resultados parciales

Tutor: Profesor Doctor Mariano Sanz

Fernando Noguero Sicilia

Madrid, Septiembre 2016

Índice

Resumen.....	3
1. Introducción	5
2. Hipótesis nula.....	7
3. Objetivos.....	7
4. Material y métodos.....	8
4.1 Diseño del estudio y participantes.....	8
4.2 Variables principal y secundarias.....	8
4.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	10
4.4 Protocolo quirúrgico y cuidados post-operatorios.....	11
4.5 Protocolo quirúrgico de la re-entrada.....	12
4.6 Análisis estadístico.....	13
5. Resultados.....	13
5.1 Reducción de la altura de la dehiscencia	13
5.2 Variables secundarias	14
6. Discusión	15
7. Conclusiones.....	17
8. Referencias.....	18
9. Tablas.....	23
10. Figuras.....	25

Resumen

Objetivo: comparar el resultado clínica de una nueva membrana de colágeno reabsorbible nativo sin entrecruzamiento, creos xenoprotect (CXP), con una membrana de referencia, bio-gide (BG), para regeneración ósea guiada de implantes con dehiscencias.

Material y métodos: este ensayo clínico aleatorizado incluyó pacientes en los que se esperaba que existieran dehiscencias óseas en el momento de la colocación del implante. Se incluyeron brechas edéntulas unitarias en las zonas de incisivos y premolares tanto en maxilar superior como en mandíbula. Los implantes fueron colocados usando un protocolo de dos fases con carga diferida. El biomaterial empleado para el aumento óseo se inmovilizó con las membranas CXP o BG. La salud del tejido blando fue evaluada durante el periodo de cicatrización y el tamaño de la dehiscencia residual, en los casos en que existía, fue medida en la cirugía de re-entrada a los 6 meses.

Resultados: de los 12 pacientes incluidos en el ensayo, 6 fueron tratados con CXP y 6 con BG. Las características de los pacientes no difirieron entre los dos grupos. En el grupo CXP, la altura del defecto en el momento de la inserción del implante fue $5,3\text{mm} \pm 2,1\text{mm}$. Este defecto se redujo en un 94% hasta $0,5\text{mm} \pm 0,8\text{mm}$. En el grupo BG, la altura del defecto en el momento de la inserción del implante fue $6,5\text{mm} \pm 0,9\text{mm}$. Este defecto se redujo en un 70% hasta $1,9\text{mm} \pm 1,9\text{mm}$. Asumiendo un margen de no inferioridad de 1mm, CXP no tuvo resultados inferiores a BG. No se produjo ninguna exposición de

membrana durante el periodo de cicatrización y únicamente una dehiscencia de tejidos blandos en el grupo BG.

Conclusiones: la nueva membrana de colágeno no entrecruzada permite la ganancia de hueso en dehiscencias previstas. Es necesario hacer otros estudios con esta nueva membrana para investigar las diferencias observadas en cuanto a mayor ganancia ósea y menor tasa de exposición de CXP frente a BG.

Introducción

A lo largo de las últimas décadas, las restauraciones implanto-soportadas se han convertido en el tratamiento de elección para reponer dientes ausentes y dientes con pronóstico imposible (Branemark et al. 1977; den Hartog et al. 2008; Pjetursson et al. 2012). Al principio, el objetivo era conseguir que el implante estuviera rodeado por hueso en todo su perímetro sin provocar dehiscencias. Sin embargo, este paradigma cambió con la introducción del concepto ‘colocación de implantes guiada protéticamente’ que ofrece unas condiciones más favorables para la rehabilitación implanto-soportada (Garber y Belser 1995). Cuando los implantes son colocados en la posición que se considera protéticamente ideal, es más frecuente que aparezcan dehiscencias óseas.

Cuando un defecto óseo no es tratado, la superficie del implante está cubierta únicamente por mucosa. Esto causa un perjuicio estético, bien sea por recesión del tejido blando o por transparencias. Por otro lado, la exposición de la superficie rugosa del implante facilita la acumulación de placa. Este biofilm puede desencadenar una infección peri-implantaria (Pontoriero et al. 1994; Zitzmann et al. 2001). Para evitar estas consecuencias es necesario realizar procedimientos de regeneración ósea guiada (ROG) previamente a la colocación del implante.

Después de extraer un diente se produce una reabsorción marcada de la cresta alveolar principalmente de la tabla vestibular (Araújo y Lindhe 2005). Aproximadamente, el 50% de la reabsorción en sentido vestibulo-lingual ocurre durante los primeros 12 meses después de la extracción (Schropp et al. 2003) y la mayor parte durante los 3 primeros meses (Araújo et al. 2006). Para evitar la reabsorción ósea, hecho clave cuando se realizan tratamientos con implantes en zona estética, la cirugía de aumento óseo es a menudo la

única técnica que otorga resultados funcionales y estéticos satisfactorios (Khizam et al. 2015; Nisand et al. 2015).

La regeneración ósea guiada para aumento lateral del reborde alveolar ha sido descrita con diferentes técnicas y materiales en un gran número de publicaciones científicas. Numerosos estudios de alta calidad metodológica han demostrado que estos procedimientos proporcionan resultados reproducibles, así como una alta tasa de supervivencia de implantes a largo plazo (Aghaloo and Moy 2007; Sanz-Sanchez et al. 2015). También se obtienen tasas de supervivencia similares cuando la ROG se realiza de forma simultánea a la colocación de implantes (Sanz-Sanchez et al. 2015). Incluso, no existen diferencias entre la colocación en hueso regenerado o pristino (Donos et al. 2008).

La regeneración ósea de la cresta ósea alveolar se basa en los principios de regeneración tisular guiada descritos en 1979 por Nyman y Karring (Nyman and Karring 1979), investigados en profundidad posteriormente por otros autores (Buser et al. 1990; Dahlin et al. 1988; Gottlow et al. 1984; Lang et al. 1994; Simion et al. 1994). En las primeras publicaciones, se utilizaron principalmente membranas de politetrafluoroetileno (PTFE). Sin embargo, la tasa de exposición de estos materiales oscilaba entre un 30% y un 40% (Becker et al. 1994; Carpio et al. 2000; Lang et al. 1994).

Además, para retirar estas membranas no-reabsorbibles, es necesario realizar procedimientos quirúrgicos con el consiguiente aumento de morbilidad. (Becker et al. 1994; Carpio et al. 2000; Lang et al. 1994).

Las membranas de colágeno reabsorbible han demostrado un potencial para aumento horizontal de cresta comparable a las no reabsorbibles en diversas publicaciones durante

las últimas dos décadas (Carpio et al. 2000; Sanz-Sanchez et al. 2015; Zitzmann et al. 1997). El objetivo principal para usar membranas reabsorbibles es evitar los procedimientos necesarios para retirar la membrana. Además, estos materiales tienen un porcentaje de exposición significativamente menor, que oscila entre 8,7% y el 31,8% (Carpio et al. 2000; Jung et al. 2009; Moses et al. 2005).

Las membranas de colágeno con entrecruzamiento químico proporcionan un mayor tiempo de degradación pero también una tasa de exposición significativamente mayor, hasta del 70,5% (Friedmann et al. 2011; Moses et al. 2005; Tal et al. 2008). La exposición de membrana tiene un efecto negativo en los resultados de la ROG.

Se ha propuesto que un periodo de reabsorción más largo puede conducir a una mayor regeneración en términos cuantitativos y cualitativos; sin embargo, la evidencia científica disponible es escasa. Recientemente, se ha desarrollado una membrana de colágeno nativo con un tiempo de degradación significativamente más largo y propiedades mecánicas mejoradas, como mayor resistencia a la tensión de la sutura (Bozkurt et al. 2014). Esta membrana demostró una menor tasa de exposición (12%) en un estudio retrospectivo en 36 pacientes con colocación de implantes simultánea o diferida (Wessing et al. 2016).

Hipótesis nula

La membrana creos xenoprotect consigue los mismos resultados en términos de regeneración ósea que la membrana de referencia Bio-Gide. Ambas membranas serán igual de eficaces para la regeneración ósea y para la correcta cicatrización del tejido blando alrededor de los implantes que aseguren un relleno óseo adecuado y permitan la supervivencia de los implantes a largo plazo.

Objetivos

El objetivo de este estudio es evaluar la formación de hueso y la cicatrización de tejidos blandos 6 meses después de regenerar dehiscencias en implantes unitarios de forma simultánea a la colocación, usando las membranas de colágeno creos xenoprotect (CXP; Nobel Biocare, Göteborg, Sweden) or Bio-Gide® (BG; Geistlich, Wolhusen, Switzerland) como parte del procedimiento de ROG. Los resultados presentados son parte de un ensayo clínico aleatorizado con un seguimiento de 5 años.

Material y métodos

Diseño del estudio y participantes

Este ensayo multicéntrico ha sido llevado a cabo en 7 centros en Europa (Alemania, Austria, España, Hungría e Italia). Los datos que se presentan en este manuscrito son de una parte de la muestra de dicho estudio que corresponde a 12 pacientes tratados en el Master de Periodoncia de la Universidad Complutense de Madrid. El objetivo primario fue evaluar la eficacia de CXP frente a la membrana de referencia (BG) en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) controlado. Todos los participantes presentaban una brecha edéntula unitaria en zonas de incisivos, caninos y premolares, bien en maxilar mandíbula, donde se esperaba una dehiscencia vestibular en el momento de la colocación del implante. Los pacientes fueron aleatorizados el día de la cirugía utilizando una lista de aleatorización en una plataforma digital (Viedoc©, Pharma Consulting Group, Uppsala, Sweden), también utilizada para recoger los datos del estudio. Tanto los pacientes como los evaluadores estaban cegados al tratamiento. Si un paciente presentaba dos o más localizaciones que necesitasen restauraciones implanto-soportadas unitarias con regeneración, únicamente una era incluida.

Variables

La variable principal del estudio fue la altura del defecto (DH) medida desde el hombro del implante al primer contacto entre el implante y el hueso de forma paralela al eje largo del implante, 6 meses después de la cirugía de regeneración ósea. Las variables secundarias fueron:

- Anchura del defecto (DW): distancia entre la cresta mesial y distal medida a nivel del hombro del implante.
- Profundidad del defecto (DD): distancia desde la cresta ósea a la superficie del implante medida perpendicularmente al eje largo del implante.
- Defecto infraóseo (ID): distancia entre la cresta ósea y el primer contacto entre el hueso y el implante paralelo al eje largo del implante.

Las mediciones del defecto óseo están representadas en la Imagen 1 y fueron realizadas según (Jung et al. 2009).

Otras variables analizadas fueron la cicatrización del tejido blando. Fue evaluada de forma clínica midiendo la dehiscencia de la herida, la exposición de la membrana, la inflamación y la tasa de supervivencia de los implantes. La estabilidad del implante fue determinada mediante inspección manual. El dolor fue indicado por los pacientes utilizando una escala visual analógica con valores entre 0 y 10, donde 0 significaba ausencia de dolor y 10, dolor muy intenso. El impacto que el tratamiento tuvo en la calidad de vida de los pacientes se midió con el cuestionario Oral Health Impact Profile 14 (OHIP-14) (Montero-Martín et al. 2009). Mediante este cuestionario, los pacientes valoraron las limitaciones funcionales, el dolor físico, el discomfort psicológico y físico y la discapacidad física y psicológica en una escala de 0 a 4:

- 0: nunca
- 1: casi nunca

- 2: ocasionalmente
- 3: a menudo
- 4: muy a menudo.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes que firmaron el consentimiento informado
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes en condición física y psíquica para participar en un estudio con un seguimiento de 5 años de seguimiento
- Pacientes dispuestos a colaborar con todos los procedimientos asociados al estudio
- Pacientes que necesitan una restauración implanto-soportada unitaria en áreas anterior y premolar de mandíbula y maxilar con ROG de defectos óseos
- Pacientes que tienen un valor de 1 o 2 en la escala de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA)
- Pacientes que tienen una localización libre de infección y restos radiculares
- Índice gingival menor a 25%, índice de sangrado y placa menor a 25%
- Situación oclusal estable con dientes naturales adyacentes al implante
- Pueden recibir un procedimiento en dos fases.

Los sujetos fueron excluidos si:

- Habían recibido regeneración ósea previa en el área
- Se había realizado la extracción en un plazo menor a 3 meses antes de la cirugía de colocación
- Presentaban periodontitis no tratada
- Presentaban una condición de salud que no permite el procedimiento quirúrgico
- Presentaban alguna enfermedad en la zona receptora como tumores o irradiación previa

- Tomaban alguna medicación que interfiera con el tratamiento como esteroides o bifosfonatos
- Eran alcohólicos
- Eran fumadores de >10 cigarrillos al día
- Padecían diabetes no controlada
- Presentaban bruxismo severo o algún hábito destructivo
- Estaban embarazadas o eran lactantes en el momento de colocación de la membrana de colágeno.

En el momento de la cirugía también se determinaron algunos criterios de inclusión. Los sujetos fueron incluidos si:

- Tenían suficiente volumen óseo como para colocar un implante de 10 mm de longitud
- Tenían estabilidad primaria verificada con inspección manual
- Tenían un defecto de tamaño suficiente para realizar una ROG.

Los defectos incluidos tenían una o dos paredes y una altura de 3 a 7mm. Defectos con una altura mayor a 10mm eran incluidos, sólo si la anchura no excedía los 2mm. Todas las mediciones fueron realizadas con una sonda periodontal UNC-15.

Protocolo quirúrgico y cuidados post-operatorios

La medicación pre-operatoria incluía profilaxis con antibióticos de amplio espectro y analgésicos en los casos necesarios. Después de infiltrar anestesia local, el cirujano realizó una incisión crestal o ligeramente hacia palatino en encía queratinizada a espesor total. Para ganar acceso, se realizaban una o dos incisiones de descarga divergentes un diente más allá de la zona edéntula en la línea ángulo alejada del área quirúrgica. Los implantes (NobelReplace CC, Nobel Biocare, Göteborg, Sweden) fueron colocados en la posición planeada. La estabilidad primaria fue evaluada mediante inspección manual. En

este momento, los criterios de inclusión secundarios, mencionados anteriormente, fueron valorados. Las medidas del defecto se realizaron con una sonda periodontal y se tomó documentación fotográfica desde las caras vestibular y oclusal. Después de colocar el implante, un evaluador independiente midió los defectos óseos de la forma explicada anteriormente. En la zona que iba a recibir los biomateriales de regeneración se realizaron perforaciones corticales con una fresa para permitir el flujo de sangre desde hueso medular al área del injerto y facilitar la angiogénesis. A continuación, el hueso autólogo particulado se aplicó en contacto con la superficie del implante y un xenoinjerto de origen bovino (Bio-Oss, Geistlich, Wolhusen, Switzerland) cubriendo el hueso autólogo. Esta forma de aplicar los materiales se denomina técnica sándwich y fue descrita por Wang (Imagen 2) (Wang et al. 2004). Después, de colocar el injerto óseo, la membrana fue recortada y fijada con chinchetas de titanio. Para evitar tensiones durante la cicatrización que pusieran en peligro el cierre primario, se realizaron puntos colchoneros horizontales a peristio apicales a la línea mucogingival, completándose la sutura con puntos en asa en los márgenes de la herida (De Stavola & Tunkel 2015). Las instrucciones post-operatorias incluían enjuague con clorhexidina al 0,1-0,2% durante las dos semanas posteriores a la cirugía, evitar el cepillado hasta la retirada de suturas y cepillado con un cepillo de cerdas suaves durante dos semanas después de retirar las suturas. Se prescribió tratamiento antibiótico durante 5 días y analgésicos a demanda en función de las molestias.

Protocolo quirúrgico de la re-entrada

La cirugía de re-entrada se llevó a cabo 6 meses después de la cirugía de inserción del implante y regeneración ósea. Después de levantar un colgajo a espesor total, el tornillo de cierre fue retirado y un pilar de cicatrización colocado en su lugar. En este mismo

momento, un evaluador independiente midió el tamaño del defecto óseo. Los colgajos fueron adaptados alrededor del cuello del pilar de cicatrización con suturas en asa. En el momento de la cirugía de re-entrada, los cirujanos podían realizar un aumento de tejidos blandos.

Análisis estadístico

Para las variables cuantitativas, se calculó la media y la desviación estándar. Para realizar las comparaciones intergrupo, se realizaron pruebas de normalidad, y en función de su resultado se realizaron comparaciones utilizando el test “T-Student” cuando las variables cumplían criterios de normalidad, y “U-Mann Whitney”, cuando no los cumplían.

Para las variables categóricas, se realizaron test de Fisher para analizar las diferencias entre grupos.

Resultados

Este trabajo incluye datos del seguimiento hasta la re-entrada, llevada a cabo 6 meses después de la cirugía de regeneración ósea. 13 individuos fueron evaluados. Al hacer la planificación quirúrgica con un CBCT (i-CAT® FLX Cone Beam 3D system), una paciente no necesitaba ROG, por tanto fue excluida. Los 12 sujetos restantes fueron incluidos en el estudio. Estos pacientes fueron aleatorizados a los dos grupos, 6 pacientes al grupo CXP y 6 al grupo BG (Tabla 2). No hubo ninguna pérdida durante los 6 meses de seguimiento y todos los pacientes se sometieron a la cirugía de re-entrada.

Reducción de la altura de la dehiscencia

La altura de la dehiscencia era comparable entre los dos grupos al inicio con una media de $5,3 \pm 1,2$ mm en el grupo CXP y $6,5 \pm 0,9$ mm en el grupo BG ($p=0,471$, Tabla 3). La altura de la dehiscencia en el momento de la re-entrada fue de 0.5 ± 0.8 mm en los

pacientes que recibieron la membrana CXP y de 1.9 ± 1.9 mm en los del grupo BG (Tabla 3).

La ganancia de altura media desde el momento de colocación hasta la re-entrada fue de 4.8 ± 2.1 mm (94%) en el grupo CXP y 4.6 ± 3.1 mm (70%) en el grupo control ($p=0.240$).

La diferencia entre ambos grupos fue de 0,25mm, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa ($p=0.875$).

Variables secundarias

La anchura del defecto en el momento de la colocación del implante fue de 3.3 ± 1.2 mm para el grupo CXP y 3.2 ± 0.9 mm en el grupo BG. Estos valores se redujeron 2.5 ± 2.4 mm hasta 0.8 ± 1.3 mm (58%) y 1.3 ± 1.7 mm hasta 1.9 ± 2.3 (40%) en los grupos CXP y BG respectivamente.

Durante las 12 semanas de cicatrización, 6 pacientes tuvieron inflamación y 1 paciente dehiscencia de los tejidos blandos. En 1 paciente del grupo BG, se observó dehiscencia de los tejidos blandos en la semana 3. Los valores de cicatrización de los tejidos blandos en cada visita de seguimiento están recogidos en la tabla 4. No se encontraron diferencias significativas para ninguno de los valores en ninguna de las visitas.

Los pacientes indicaron un valor de dolor medio de 2.9 sobre 10, con un rango de 0 a 9, una semana después de la cirugía de regeneración ósea. Estos valores disminuyeron hasta 0 a partir de la tercera semana.

Por último, la calidad de vida de los pacientes se midió mediante el índice OHIP-14. Los valores indicados por los pacientes fueron 4.8 en pre-tratamiento y 7 en el momento de la cirugía de regeneración. Hubo un incremento significativo de estos valores una semana después de la cirugía con una puntuación media de 10.8, y a partir de este momento fue

decreciendo progresivamente con valores de 6, 4.7 y 3.9 en las semanas 3, 6 y 12. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los valores del OHIP-14 entre los grupos.

Discusión

Este estudio fue diseñado para probar la no-inferioridad de una membrana de colágeno nativo no entrecruzada (CXP) frente a una membrana de referencia (BG) en reducción de altura de la dehiscencia a los 6 meses después de colocar el implante y realizar ROG. De acuerdo a los datos obtenidos, se puede concluir que el resultado obtenido con CXP no es inferior al de BG.

Un meta-análisis publicado recientemente por Sanz y colaboradores (Sanz-Sanchez et al. 2015) ha demostrado que la ganancia media en reducción del defecto en regeneración ósea usando hueso autólogo, xenoinjerto y membrana reabsorbible era de 3,491mm, una cifra que concuerda con los resultados de este estudio. En ambos grupos, la cantidad de hueso regenerado fue similar a la de otros estudios que han investigado la ROG para tratar dehiscencias en implantes, en los que la membrana de colágeno era fijada (Hammerle and Lang 2001; Jung et al. 2009; Zitzmann et al. 1997). En este estudio, los resultados de regeneración ósea obtenidos en ambos grupos fueron superiores a aquellos estudios que estudiaron el mismo procedimiento sin fijar la membrana, especialmente para los valores de altura de la dehiscencia (Becker et al. 2009; Friedmann et al. 2011).

El objetivo de fijar la membrana sobre el injerto en dehiscencias asociadas a implantes es proporcionar más espacio en la esquina ocluso-vestibular del implante. Este área es crítica puesto que el colgajo, una vez suturado, puede crear presión, empujando el injerto óseo a localizaciones adyacentes, lo que puede ocasionar un peor resultado del tratamiento. Por tanto, parece lógico pensar que fijar la membrana de colágeno al hueso subyacente

permite inmovilizar el biomaterial, previniendo el problema descrito anteriormente. Esta hipótesis está apoyada por un estudio in vitro publicado por Mir-Mari y colaboradores, en el cual partes del injerto particulado se desplazaron a zonas colindantes durante el procedimiento de sutura cuando no se fijó la membrana (Mir-Mari et al. 2016). En este estudio, las membranas de colágeno se fijaron usando chinchetas de titanio para inmovilizar el injerto en la posición deseada (Carpio et al. 2000).

No se produjeron exposiciones de membrana en ninguno de los grupos durante el periodo de cicatrización. Únicamente se observó dehiscencia de la herida en un paciente del grupo BG, sin llegar a ocurrir la exposición de la membrana. En ambos grupos, los valores fueron inferiores a otros ensayos clínicos realizados con membranas reabsorbibles (Chiapasco & Zaniboni 2009; Sanz-Sanchez et al. 2015). La baja tasa de exposición de membrana demostrada por CXP está en concordancia con los datos presentados en el único estudio clínico que ha investigado la membrana CXP hasta la fecha (Wessing et al. 2016).

En este estudio, la colocación de implantes y ROG simultánea fue realizada con un protocolo sumergido. Se realizaron colgajos a espesor total con liberación perióstica para conseguir un cierre primario sin tensión. Esta técnica facilitó que la tasa de dehiscencias de la herida y exposición de la membrana fuera muy baja y la tasa de supervivencia de implantes en la re-entrada fuera del 100%.

La principal limitación de este estudio está en que únicamente se han tratado dehiscencias. Por tanto, es necesario llevar a cabo estudios en los que se investiguen los beneficios de utilizar la membrana CXP para procedimientos de ROG en defectos de mayor magnitud.

Conclusiones

Ambas membranas demostraron resultados eficaces y seguros para regeneración ósea de dehiscencias óseas alrededor de implantes. La reducción media en la altura de la dehiscencia fue mayor en el grupo CXP aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En ninguno de los grupos se produjeron exposiciones de membrana y únicamente un paciente del grupo BG tuvo dehiscencia de los tejidos blandos durante el periodo de cicatrización.

Referencias

Aghaloo, T. L., Moy, P. K. (2007) Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **22** Suppl: 49-70.

Araújo, M. G., Lindhe, J. (2005) Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of clinical periodontology* **32**:212-218.

Araújo, M. G., Wennström, J. L., Lindhe, J. (2006) Modeling of the buccal and lingual bone walls of fresh extraction sites following implant installation. *Clinical Oral Implants Research* **17**:606-614.

Becker, J., Al-Nawas, B., Klein, M. O., Schliephake, H., Terheyden, H., Schwarz, F. (2009) Use of a new cross-linked collagen membrane for the treatment of dehiscence-type defects at titanium implants: a prospective, randomized-controlled double-blinded clinical multicenter study. *Clinical Oral Implants Research* **20**:742-749.

Becker, W., Dahlin, C., Becker, B. E., Lekholm, U., van Steenberghe, D., Higuchi, K. *et al.* (1994) The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: a prospective multicenter study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **9**:31-40.

Bozkurt, A., Apel, C., Sellhaus, B., van Neerven, S., Wessing, B., Hilgers, R. D. *et al.* (2014) Differences in degradation behavior of two non-cross-linked collagen barrier membranes: an in vitro and in vivo study. *Clinical Oral Implants Research* **25**:1403–1411.

Branemark, P. I., Hansson, B. O., Adell, R., Breine, U., Lindstrom, J., Hallen, O. *et al.* (1977) Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery* **16** Suppl:1-132.

Burkhardt, R., Lang, N. (2010) Role of flap tension in primary wound closure of mucoperiosteal flaps: A prospective cohort study. *Clinical Oral Implants Research* **21**:50-54.

Buser, D., Bragger, U., Lang, N. P., Nyman, S. (1990) Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clinical Oral Implants Research* **1**:22-32.

Carpio, L., Loza, J., Lynch, S., Genco, R. (2000) Guided bone regeneration around endosseous implants with anorganic bovine bone mineral. A randomized controlled trial

comparing bioabsorbable versus non-resorbable barriers. *Journal of Periodontology* **71**:1743-1749.

Chiapasco, M. and Zaniboni, M. (2009) Clinical outcomes of GBR procedures to correct peri-implant dehiscences and fenestrations: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research* **20**: 113–123.

Dahlin, C., Lindhe, A., Gottlow, J., Nyman, S. (1988) Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plastic and reconstructive surgery* **81**:672-676.

De Stavola, L., Tunkel, J. (2014) The Role Played by a Suspended External-Internal Suture in Reducing Marginal Flap Tension After Bone Reconstruction: A Clinical Prospective Cohort Study in the Maxilla. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **29**: 921-926.

den Hartog, L., Slater, J. J., Vissink, A., Meijer, H. J., Raghoobar, G. M. (2008) Treatment outcome of immediate, early and conventional single-tooth implants in the aesthetic zone: a systematic review to survival, bone level, soft-tissue, aesthetics and patient satisfaction. *Journal of Clinical Periodontology* **35**:1073-1086.

Donos, N., Mardas, N., Chadha, V. (2008) Clinical outcomes of implants following lateral bone augmentation: systematic assessment of available options (barrier membranes, bone grafts, split osteotomy). *Journal of Clinical Periodontology* **35**:173-202.

Friedmann, A., Gissel, K., Soudan, M., Kleber, B. M., Pitaru, S., Dietrich, T. (2011) Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes: morphometric results on mineralized tissue compound. *Journal of Clinical Periodontology* **38**:677-685.

Garber, D. A., Belser, U. C. (1995) Restoration-driven implant placement with restoration-generated site development. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* **16**:796, 798-802, 804.

Gottlow, J., Nyman, S., Karring, T., Lindhe, J. (1984) New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology* **11**:494-503.

Hammerle, C. H., Lang, N. P. (2001) Single stage surgery combining transmucosal implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials. *Clinical Oral Implants Research* **12**:9-18.

Jung, R. E., Glauser, R., Scharer, P., Hammerle, C. H., Sailer, H. F., Weber, F. E. (2003) Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. *Clinical Oral Implants Research* **14**:556-568.

Jung, R. E., Halg, G. A., Thoma, D. S., Hammerle, C. H. (2009) A randomized, controlled clinical trial to evaluate a new membrane for guided bone regeneration around dental implants. *Clinical Oral Implants Research* **20**:162-168.

Khzam, N., Arora, H., Kim, P., Fisher, A., Mattheos, N., Ivanovski, S. (2015) A Systematic Review of Soft Tissue Alterations and Aesthetic Outcomes Following Immediate Implant Placement and Restoration of Single Implants in the Anterior Maxilla. *Journal of Periodontology* **86**:1321-1330.

Lang, N. P., Hammerle, C. H., Bragger, U., Lehmann, B., Nyman, S. R. (1994) Guided tissue regeneration in jawbone defects prior to implant placement. *Clinical Oral Implants Research* **5**:92-97.

Machtei, E. E. (2001) The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans: a meta-analysis. *Journal of Periodontology* **72**:512-516.

Mir-Mari, J., Wui, H., Jung, R. E., Hammerle, C. H., Benic, G. I. (2016) Influence of blinded wound closure on the volume stability of different GBR materials: an in vitro cone-beam computed tomographic examination. *Clinical Oral Implants Research* **27**:258-265.

Montero-Martin, J., Bravo-Perez, M., Albaladejo-Martínez, A., Hernández-Martín, AL., Rosel-Gallardo, EM. (2009) Validation of the Oral Health Impact Profile (OHIP-14sp) for adults in Spain. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* **14**: 44-50.

Moses, O., Pitaru, S., Artzi, Z., Nemcovsky, C. E. (2005) Healing of dehiscence-type defects in implants placed together with different barrier membranes: a comparative clinical study. *Clinical Oral Implants Research* **16**:210-219.

Nisand, D., Picard, N., Rocchietta, I. (2015) Short implants compared to implants in vertically augmented bone: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research* **26**:170–179.

Nyman, S., Karring, T. (1979) Regeneration of surgically removed buccal alveolar bone in dogs. *Journal of Periodontal Research* **14**:86-92.

Pjetursson, B. E., Thoma, D., Jung, R., Zwahlen, M., Zembic, A. (2012)s A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clinical Oral Implants Research* **23**:22-38.

Pontoriero, R., Tonelli, M. P., Carnevale, G., Mombelli, A., Nyman, S. R. and Lang, N. P. (1994) Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clinical Oral Implants Research* **5**: 254–259.

Sanz-Sanchez, I., Ortiz-Vigon, A., Sanz-Martin, I., Figuero, E., Sanz, M. (2015) Effectiveness of Lateral Bone Augmentation on the Alveolar Crest Dimension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Dental Research* **94** Suppl: 128-142.

Schropp, L., Wenzel, A., Kostopoulos, L., Karring, T. (2003) Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **23**:313-323.

Simion, M., Baldoni, M., Rassi, P., Zaffe, D. (1994) A comparative study of the effectiveness of e-PTFE membranes with and without early exposure during the healing period. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **14**.

Slade, G. D. (1997) Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dental Oral Epidemiology* **25**:284-290.

Tal, H., Kozlovsky, A., Artzi, Z., Nemcovsky, C. E., Moses, O. (2008) Long-term biodegradation of cross-linked and non-cross-linked collagen barriers in human guided bone regeneration. *Clinical Oral Implants Research* **19**:295-302.

Urban, I. A., Lozada, J. L., Wessing, B., Suarez-Lopez Del Amo, F., Wang, H. L. (2016) Vertical Bone Grafting and Periosteal Vertical Mattress Suture for the Fixation of Resorbable Membranes and Stabilization of Particulate Grafts in Horizontal Guided Bone Regeneration to Achieve More Predictable Results: A Technical Report. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **36**:153-159.

Wang, H. L., Misch, C., Neiva, R. F. (2004) "Sandwich" bone augmentation technique: rationale and report of pilot cases. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **24**:232-245.

Wessing, B., Emmerich, M., Bozkurt, A. (2016) Horizontal Ridge Augmentation with a Novel Resorbable Collagen Membrane: A Retrospective Analysis of 36 Consecutive Patients. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **36**:179-187.

Zitzmann, N. U., Naef, R., Scharer, P. (1997) Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **12**:844-852.

Zitzmann, N. U., Berglundh, T., Marinello, C. P. and Lindhe, J. (2001) Experimental peri-implant mucositis in man. *Journal of Clinical Periodontology* **28**: 517–523.

Tablas

Tabla 1. Programa de evaluación de las variables

		Visita Pre-tratamiento	Colocación del implante y ROG	Seguimiento1, 3, 6 semanas y 3 meses	Cirugía de re-entrada 6 meses
Parámetros de eficacia	Medidas del defecto		X		X
	Cicatrización del tejido blando			X	X
	Fotografías clínicas	X	X	X	X
	Examen radiográfico		X		
	Supervivencia del implante			X	X
	OHIP-14	X	X	X	X
	Dolor			X	X
Parámetros de seguridad	Reporte de efectos adversos		X	X	X
Otros parámetros	Información al paciente y consentimiento informado	X			
	Criterios de inclusión y exclusión	X	X		
	Datos demográficos/historia clínica	X			
	Actualización historia médica		X	X	X
	Parámetros del implante		X		
	Parámetros de la prótesis				X

Tabla 2. Características del paciente y del implante

Características del paciente	CXP	BG
N	6	6
Género		
Femenino, n (%)	5 (83)	3 (50)
Masculino, n (%)	1 (17)	3 (50)
Edad en la cirugía		
Mean \pm SD (años)	41.3 \pm 20	50.5 \pm 23.4
Fumador		
No fumador	6 (100)	5 (83)
Fumador 0-5 cigarrillos al día, n (%)	0	1 (17)
Fumador 6-10 cigarrillos al día, n (%)	0	0
Historia de periodontitis, n (%)	2 (34)	1 (17)
Diabetes tratada	0	0
Características de la localización del implante		
Posición		
Maxila, n (%)	2 (34)	3 (50)
Mandíbula, n (%)	4 (66)	3 (50)
Tipo de localización		
Cicatrizado, >6 meses post extracción, n (%)	4 (67)	4 (67)
Cicatrizado, >3 and <6 meses post extracción, n (%)	1 (17)	1 (17)
Otros (agenesias)	1 (17)	1 (17)
Biotipo		
Fino, n (%)	1 (17)	5 (83)
Grueso, n (%)	5 (83)	1 (17)
Calidad del hueso		
1, n (%)	0	1 (17)
2, n (%)	5 (83)	3 (50)
3, n (%)	1 (17)	2 (33)
4, n (%)	0	0
Cantidad del hueso		
A, n (%)	3 (50)	1 (17)
B, n (%)	3 (50)	4 (68)
C, n (%)	0	0
D, n (%)	0	1 (17)
E, n (%)	0	0
Torque de colocación del implante		
Mean \pm SD (años)	37,5 \pm 4.7	43,3 \pm 8.1
Posición del implante respecto al hueso		
Subcrestal, n (%)	3 (50)	2 (33)
Paracrestal, n (%)	3 (50)	4 (67)
Morfología del defecto		
1 pared ausente, n (%)	6 (100)	3 (50)
2 paredes ausentes, n (%)	0	3 (50)

Abreviaciones: CXP, membrana creos xenoprotect; BG, membrana de referencia; SD, desviación estándar.

Tabla 3. Tamaño del defecto en el momento de la colocación del implante, en la cirugía de re-entrada y ganancia de hueso durante la cicatrización.

		Tamaño del defecto en la colocación de implantes				Tamaño del defecto en la re-entrada				Ganancia de hueso en la re-entrada				% de ganancia de hueso en la re-entrada			
		Altura del defecto	Anchura del defecto	Profundidad del defecto	Altura del defecto infraóseo	Altura del defecto	Anchura del defecto	Profundidad del defecto	Altura del defecto infraóseo	Altura del defecto	Anchura del defecto	Profundidad del defecto	Altura del defecto infraóseo	Altura del defecto	Anchura del defecto	Profundidad del defecto	Altura del defecto infraóseo
CXP	Media±DE (mm)	5.3±1.2	3.3±1.2	0.2±0.4	0.1±0.4	0.5±0.8	0.8±1.3	0.1±0.4	0.1±0.4	4.8±2.1	2.5±2.4	0.0±0.6	0.2±0.7	94±8	58±66	16±50	16±40
BG	Media±DE (mm)	6.5±0.9	3.2±0.9	0.4±0.4	0.0±0.0	1.9±1.9	1.9±2.3	0.0±0.0	0.0±0.0	4.6±3.1	1.3±1.7	0.4±0.3	0.0±0.0	70±37	40±60	66±51	100±na
Valor p CXP vs. BG		0.471	0.818	0.240	0.699	0.328	0.435	0.426	0.699	0.875	0.279	0.196	0.170	0.240	0.589	0.180	0.699
Abreviaciones: CXP, membrana creos xenoprotect; BG, membrana de referencia; DE, desviación estándar.																	

Tabla 4. Cicatrización del tejido blando en las visitas de seguimiento

Complicaciones	Semana 1			Semana 3			Semana 6			Semana 12		
	CXP	BG	Valor p	CXP	BG	Valor p	CXP	BG	Valor p	CXP	BG	Valor p
Dehiscencia de los tejidos blandos, n (%)	0 (0)	0 (0)	1.000	1 (17)	0	1.000	0	0	1.000	0	0	1.000
Exposición de la membrana, n (%)	0 (0)	0 (0)	1.000	0	0	1.000	0	0	1.000	0	0	1.000
Inflamación, n (%)	3 (50)	3 (50)	0.724	0	0	1.000	0	0	1.000	0	0	1.000
Total n*	3	3		1								

Figuras

Figura 1: Medidas clínicas del defecto peri-implantario en el momento de la colocación del implante. (a) Altura del defecto (DH), (b) anchura del defecto (DW), (c) profundidad del defecto (DD), (d) defecto infraóseo (ID).

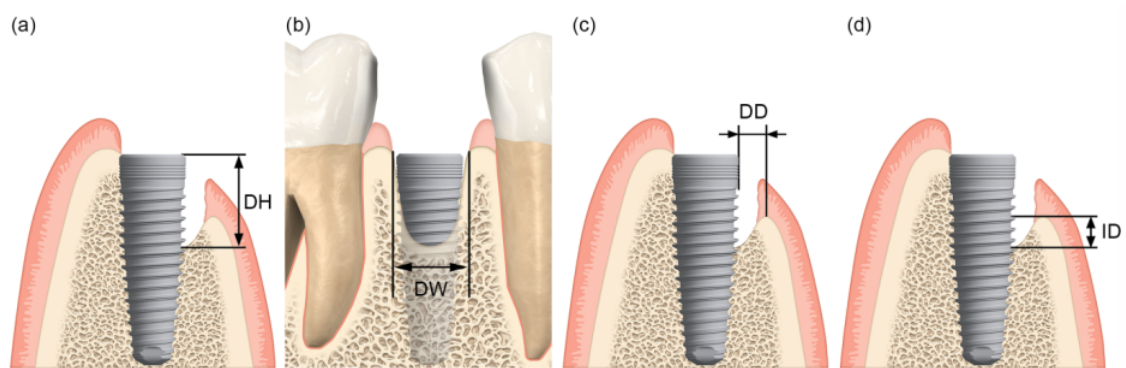


Figura 2: Esquema de la cirugía de regeneración ósea guiada: (a) colocar el implante y medir la altura del defecto, (b) rellenar el defecto colocando hueso autólogo particulado en contacto con la superficie del implante y hueso bovino inorgánico cubriendo al primero, (c) cubrir el material de regeneración con la membrana de colágeno.

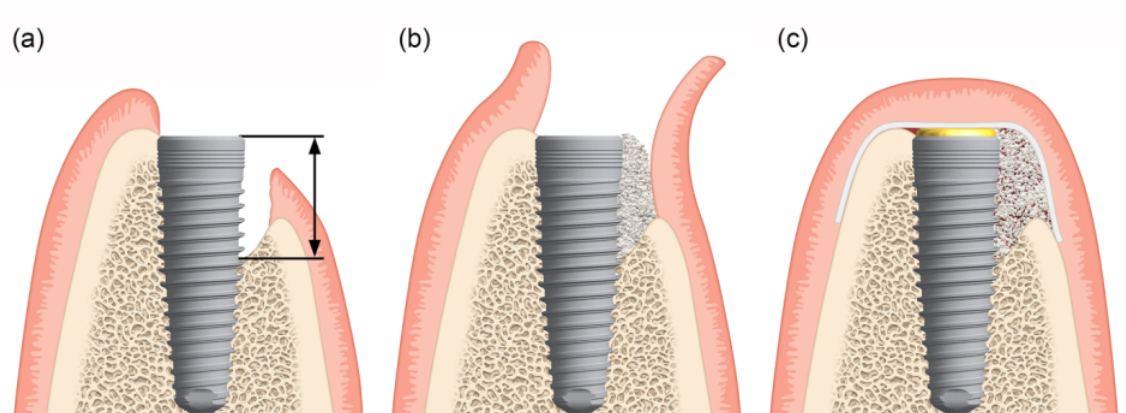


Figura 3: cambios en la altura del defecto desde la colocación del implante a la cirugía de re-entrada, llevada a cabo después de 6 meses de cicatrización.

